Aus der Städt. Kinderklinik Gelsenkirchen-Buer

Direktor: Prof. Dr. E. A. Stemmann

Allergiediagnostik von Nahrungsmittelallergien mit besonderer Berücksichtigung des oralen Provokationstests

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Michael Schroers

1984

Aus der Städt. Kinderklinik Gelsenkirchen-Buer

Direktor: Prof. Dr. E. A. Stemmann

ALLERGIEDIAGNOSTIK VON NAHRUNGSMITTELALLERGIEN MIT BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DES ORALEN PROVOKATIONSTESTS

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Michael Schroers

1984

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof. Dr. Brüster

Referent
gez.: Prof. Dr. Stemmann

Korreferent
gez.: Priv.-Doz. Dr. Goeckenjan

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
	Verzeichnis der Abbildungen	3
	Verzeichnis der Tabellen	4
1	Einleitung	5
2	Stellenwert des oralen Provokationstests und theoretische Oberlegungen zur enteralen Resorption von Makromolekülen	6
3	Allergene bei Nahrungsmittelallergie	10
4	Diagnostik bei Nahrungsmittelallergie	11
4.1	Anamnese	11
4.2	Hauttest	14
4.3	Oraler Provokationstest	18
5	Eigene Ergebnisse	22
5.1	Patientengut	22
5.2	Klinisch dominierendes Krankheitsbild	23
5.3	Häufigkeit von Mehrfacherkrankungen	25
5.4	Auswertung der Hauttests bei 282 Allergikern	26
5.4.1	Allergenkombinationen im Hauttest	26
5.4.2	Zahl der Intrakutantests	27
5.4.3	Auswertung der positiven Hauttests	27
5.5	Auswertung der oralen Provokationstests	29
5.6	Positive Hautreaktion und oraler Provokationsstest	31
5.7	Auswertung der positiven oralen Provokationstests	32
5.8	Positive Hautreaktion und positiver oraler Provokationstest	33
5.9	Beziehung zwischen der Zahl durchgeführter Provokationstests und der Zahl aktueller Sensibilisierungen	35
5.10	Beziehung zwischem dem klinisch wichtigsten Krankheitsbild und der Zahl aktueller Sensibilisierungen	37

		Seite
5.11	Oraler Provokationstest und aktuelle Sensibilisierung bezogen auf das Einzelallergen	38
5.12	Der Einfluß der applizierten Allergenmenge auf den Ausfall des Provokationstests	40
5.13	Der orale Provokationstest in seiner Beziehung zum Krankheitsbild	42
6	Diskussion	45
7	Zusammenfassung	53
8	Literaturverzeichnis	55
9	Lebenslauf	65

VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN

		Seite
1	Beeinflussung der Hauttestung durch Fremdfaktoren	15
2	Allergologischer Untersuchungsbefund	17
3	Diätplan für milchfreie Kost	19
4	Allergenarme Kost (Mono-Diät)	20
5	Geschlechtsverteilung	23

Verzeichnis der Tabellen

		Seite
1	Alters- und Geschlechtsverteilung	22
2	Organbezogene Häufigkeitsverteilung des klinisch dominierenden Krankheitsbildes	24
3	Häufigkeitsverteilung von Mehrfacherkrankungen	25
4	Häufigkeitsverteilung der bei der Hauttestung verwendeten Allergenkombinationen	26
5	Zahl der Intrakutantests	27
6	Auswertung der Hauttests	28
7	Auswertung der oralen Provokationstests	30
8	Positiver Hauttest und oraler Provokationstest	31
9	Auswertung der positiven oralen Provokationstests	32
10	Positiver Hauttest und positiver oraler Provokationstest	34
11	Oraler Provokationstest und aktuelle Sensibilisierung	36
12	Klinisch führendes Krankheitsbild und aktuelle Sensibilisierung	37
13	Provokationstests und aktuelle Sensibilisierung des Einzelallergens	39
14	Allergenmenge und Ausfall des oralen Provokationstests	41
15	Führendes klinisches Krankheitsbild und Reaktion am Erfolgsorgan	43
16	Obereinstimmende Beschwerden von klinischem Krankheitsbild und Provokationstest	43
17	Absolutzahlen der Beschwerdebilder von Krankheitsbild und Provokationstest	44

1 Einleitung

Bei der differentialdiagnostischen Abklärung unklarer Krankheitsbilder wurde der Allergologie in der Vergangenheit nur eine untergeordnete Bedeutung beigemessen. Durch ein wachsendes Interesse an diesem Zweig der Medizin werden allergische Krankheiten in den letzten Jahren jedoch häufiger diagnostiziert. Gleichzeitig ist eine Zunahme von Allergien festzustellen. Eine steigende Umweltbelastung - nicht zuletzt durch zahlreiche Entwicklungen im Lebensmittel-Pharmabereich - hat zu einer Vermehrung potentieller Allergene geführt. Da ein großer Teil von ihnen peroral aufgenommen wird, gewinnen nutritive Allergien und ihre Diagnostik eine zunehmende Bedeutung.

Die vorliegende Arbeit will versuchen, die Bedeutung des oralen Provokationstests im Rahmen der Diagnostik von Nahrungsmittelallergien darzustellen. Nach einer Erörterung über den Stellenwert des oralen Provokationstests und einigen theoretischen Überlegungen zur Frage der enteralen Allergenresorption wird der diagnostische Gang bei Verdacht auf Nahrungsmittelallergie dargelegt. Er gliedert sich in Anamnese, Hauttest und Provokationstest. Nach Darstellung der eigenen Befunde werden die Ergebnisse in einem letzten Abschnitt diskutiert und mit denen anderer Autoren verglichen.

2 Stellenwert des oralen Provokationstests und theoretische Überlegungen zur enteralen Resorption von Makromolekülen

Obwohl Nahrungsmittelallergien bereits seit der Antike bekannt sind (67), war es John FREEMANN (1872 - 1962), der als erster zum Nachweis allergischer Erkrankungen orale Provokationstests mit Pollenallergenen durchführte (68, 32).

Innerhalb der Pädiatrie hat die orale Form der oralen Hyposensibilisierung in den letzten Jahren breitere Anwendung gefunden (17, 82). Der orale Provokationstest gilt jedoch weiterhin als umstritten. In noch viel stärkerem Maße besteht diese Zurückhaltung gegenüber oraler Expositionstestung bei Allergien des Erwachsenenalters.

Im deutschsprachigen Raum sind es vor allem WORTMANN (94, 95) und JORDE (51 - 54), die wiederholt auf die wichtige Rolle der oralen Provokationstestung zur Erkennung einer Nahrungsmittelallergie hingewiesen haben. Von den Befürwortern dieser Methode wird für deren Richtigkeit die Auslösbarkeit klinischer Symptome sowie deren beliebige Reproduzierbarkeit angeführt und dabei auf die Versuche von PRAUSNITZ und KÜSTNER verwiesen. Von den Gegnern des oralen Provokationstests wird hingegen entgegengehalten, daß eine Allergenresorption aus dem Magen-Darmtrakt sehr unsicher sei. Allergene, die Proteincharakter haben, würden bis zu Oligopeptiden abgebaut bzw. als Makromoleküle nicht durch die Darmwand resorbiert (1, 12, 13, 14, 20, 21, 79).

Zahlreiche Veröffentlichungen vorwiegend aus dem angloamerikanischen Sprachraum haben gezeigt, daß eine enterale Eiweißaufnahme nicht nur bei Kindern (4, 8, 36, 42, 65), sondern auch bei Erwachsenen unter physiologi-

schen Bedingungen stattfindet (11, 19, 38 - 40, 58, 61, 62, 69, 72, 74, 86, 87).

Neben aktiven Pinocytosevorgängen (15, 48, 71) muß an das Phänomen der Persorption (27, 44, 47, 80), wie es erstmals von HERBST beschrieben und später von VOLKHEIMER bestätigt wurde (80, 81) gedacht werden. Letztendlich sollen Makromoleküle auch über Verletzungsstellen des Darmepithels eindringen können (81).

LINSKENS und JORDE konnten elektronenmikroskopisch Roggenpollen und Lykopodiumsporen mit einem Durchmesser von 50 mü nach enteraler Aufnahme im strömenden Blut nachweisen (52).

SEIFERT (70) hat die Frage der enteralen Resorption großmolekularer Substanzen unter immunologischen Gesichtspunkten untersucht. Er konnte zeigen, daß Proteine aus dem Darm in das Blut und die Lymphe resorbiert werden. Eine noch vorhandene biologische Wirksamkeit der resorbierten Eiweißkörper wurde über den Anstieg des lymphocytotoxischen Titers nach Applikation von Antilymphocytenserum nachgewiesen. So führte die immunsuppressive Wirksamkeit von enteral verabreichtem Antilymphocytenserum zu einer Verlängerung der Überlebenszeit von Hauttransplantaten gegenüber Kontrollen um mehr als das Doppelte.

Eine weitere Bestätigung der enteralen Resorption von Makromolekülen ist die Tatsache, daß Neugeborene spezifisches Lymphgewebe erst nach Kontakt peroral aufgenommener Antigene entwickeln.

Auch während des späteren Lebens findet eine permanente, wenn auch geringe immunologische Auseinandersetzung mit resorbierten Makromolekülen statt (3, 5, 24 - 26).

Warum der ältere Säuglingsdarm (29, 30, 49, 50, 63, 64, 66, 73, 78, 83 - 85) nicht mehr in der Lage ist, Makromoleküle in größerer Menge zu resorbieren, ist auch heute nocht nicht völlig geklärt (15).

Von den Gegnern des oralen Provokationsstests wird häufig die Tatsache angeführt, daß Makromoleküle im Magen-Darmtrakt zu Aminosäuren und Oligopeptiden abgebaut werden und dann keine antigenen Eigenschaften mehr besitzen.

Damit nach oraler Allergenaufnahme eine allergische Reaktion ausgelöst werden kann, muß nicht nur eine resorptive Kapazität des Darmepithels vorhanden sein. Ebenso wichtig ist, daß die allergene Eigenschaft des resorbierten Moleküls trotz des Verdauungsvorganges erhalten bleibt.

Nach BERRENS muß streng zwischen Antigen und Atopen - also Substanzen, die in der Lage sind, Atopien hervorzurufen - unterschieden werden (7, 8). Während die antigene Natur eines Eiweißmoleküls an die Intaktheit der Tertiärstruktur gebunden ist, geht die Eigenschaft, atopische Krankheitsbilder auszulösen, auch nach Verlust der räumlichen Struktur nicht verloren. So sollen nicht nur "aufgeklappte" Makromoleküle, sondern auch kleinere Spaltprodukte als Allergen wirksam sein können. Eine Säuredenaturierung, wie sie im Magen stattfindet, muß nicht zwangsläufig den Verlust allergischer Eigenschaften herbeiführen.

Darüber hinaus setzen zahlreiche Proteine der Eiweißverdauung einen erheblichen Widerstand entgegen. Es muß in Frage gestellt werden, ob ohne vorherige Denaturierung überhaupt eine Hydrolysierung erfolgen kann. Ovalbumin und Humanserum beispielsweise werden durch eine Säuredenaturierung nur wenig angegriffen. Eine Hydrolyse wird daher kaum erfolgen (6, 56).

Ein vollständiger Abbau des Nahrungseiweißes bis zu freien Aminosäuren würde nach FISHER etwa 200 Stunden benötigen (31). Dem resorptiven Epithel werden daher stets größere Mengen unverdauten Eiweißes angeboten. Als Allergen können jedoch nicht nur Proteine wirken, sondern auch Polysaccharide und sogar anorganische Stoffe, wenn sie sich als Hapten mit einem Protein des Körpers verbinden. Weiterhin erhalten einige Substanzen erst nach einer Metabolisierung im Körper eine allergene Potenz.

Es wurde versucht an Hand einiger theoretischer Oberlegungen und experimenteller Untersuchungsbefunde das Problem der Resorption großmolekularer Substanzen aus dem Magen-Darmtrakt zu umreißen. Ausführlich haben sich vor allem HEMMINGS (43), WALKER (83, 84, 85), WALZER (86) und MATTHEWS (58) mit dieser Problematik auseinandergesetzt. Bedeutsam sind diese Arbeiten deshalb, weil die enterale Resorption von Makromolekülen die wissenschaftliche Grundlage der oralen Provokationstestung bildet.

3 Allergene bei Nahrungsmittelallergie

Diagnostisch bedeutsam ist die Frage, welche Allergene eine nutritive Allergie auslösen können. Es lassen sich zwei große Gruppen herausstellen:

1. Nahrungsmittel im eigentlichen Sinne, wobei grundsätzlich jedes Nahrungsmittel allergische Eigenschaften besitzen kann.

2. "Stoffe", die Nahrungsmittel kontaminieren und so über die Nahrungsaufnahme dem Organismus zugeführt werden. Hier ist vor allem an die Allergene von Schimmelpilzen und Hefen zu denken (28, 54).

Eine dritte Gruppe kann klinisch differentialdiagnostische Schwierigkeiten bereiten. Hierbei handelt es sich vorwiegend um Konservierungs- und Farbstoffe, die zahlreichen Lebensmitteln zugegeben werden.

4 Diagnostik bei Nahrungsmittelallergie

4.1 Anamnese

Die allergologische Diagnostik stützt sich auf Anamnese, Hauttest und Provokationstest. Immunologische Untersuchungen wie IgE-Bestimmung oder RAST (Radio-Allergo-Sorbent-Test) haben eher ergänzenden Charakter.

Kommt ein Patient mit einer allergischen Erkrankung in die Sprechstunde, so ergeben bereits die spontan vorgetragenen Beschwerden erste wichtige Hinweise auf mögliche Allergene. Manchmal genügen nur einige ergänzende Fragen, um zu einer vorläufigen Diagnose zu gelangen. Der Hauttest kann dann ganz gezielt eingesetzt werden. Klagt der Patient beispielsweise über eine Rhinitis, die ausschließlich im Frühjahr auftritt, so handelt es sich in aller Regel um eine Pollinose. Meist sind die Zusammenhänge jedoch nicht so klar, so daß erst eine ausführliche allergologische Anamnese weitere Aufschlüsse gibt.

Die erste Frage gilt immer den subjektiven Beschwerden. Schon an dieser Stelle ist manchmal eine Trennung in inhalativ oder nutritiv ausgelöste Erkrankungen möglich. Nahrungsmittelallergien führen erfahrungsgemäß häufiger zur Fernauslösung von Symptomen als Sensibilisierungen, die durch Inhalationsallergene ausgelöst werden. Krankheiten wie Urticaria, Migraine oder Gelenkbeschwerden sind daher immer verdächtig auf eine Nahrungsmittelallergie, da die Allergene nach erfolgter Resorption durch hämatogene Aussaat das Erfolgsorgan erreichen.

Zwei weitere wichtige Fragen sind die nach der jahreszeitlichen Beziehung und dem örtlichen Vorkommen. So sprechen ausschließlich saisonale Beschwerden im Frühjahr für eine Pollinose. Ganzjährig und ubiquitär vor-

kommende Krankheitszeichen sind immer verdächtig für eine Milch- oder Eiallergie, da diese Nahrungsmittel dem Organismus täglich in direkter oder maskierter Form zugeführt werden.

Die Diagnose einer Nahrungsmittelallergie wird dadurch erschwert, daß ein zeitlicher Zusammenhang von Nahrungsaufnahme und Ausbruch der Erkrankung oft nicht ersichtlich wird. Neben Reaktionen, die binnen dreißig Minuten auftreten, sind auch solche mit einer zeitlichen Verzögerung von mehreren Stunden bekannt (9, 71, 92). Darüber hinaus sind Invasions- und Reaktionsort oft nicht identisch, so daß nach enteraler Allergenaufnahme beispielsweise Gelenkschmerzen oder eine Migraine auftreten können.

Von Bedeutung ist auch die Regelmäßigkeit der Allergenzufuhr. Eine allergische Reaktion auf ein seltenes Nahrungsmittel ist dem Patienten in aller Regel bekannt. Er wird spontan darüber berichten. Ein typisches Beispiel ist ein allergisches Exanthem nach Genuß von Fisch oder Erdbeeren.

Anders verhält es sich bei solchen Allergenen, die dem Körper kontinuierlich in meist kleinen Mengen zugeführt werden. Sie werden als aktuelle Allergene nicht erkannt. Hier ist besonders an Grundnahrungsmittel wie Milch oder Hühnereiklar zu denken. Diese Patienten sind häufig nicht akut krank, sondern leiden unter "leichteren" Symptomen, die oft kaum selbst registriert werden. Erst nach übermäßigem Genuß treten dann heftigere Beschwerden auf (92).

Wie oben dargelegt gibt es neben den Nahrungsmitteln eine zweite Gruppe von Allergenen, die Schimmelpilze, die den Organismus über eine Nahrungsmittelkontamination erreichen. Besteht der Verdacht einer Schimmelpilz-

allergie, so kann die Frage nach der Verträglichkeit alkoholischer Getränke weiterhelfen, da Alkoholika oft erhebliche Mengen an Schimmelpilzen enthalten (Beispiel: die Edelfäule des Ausleseweines wird wesentlich durch Botrytis cinerea bedingt).

Zahlreiche Schimmelpilze finden in der Nahrungsmittelindustrie als Beimischung oder zur Herstellung verschiedener biosynthetischer Stoffe Verwendung. Das Wissen hierüber kann diagnostisch hilfreich sein.

Besondere Probleme entstehen durch die Vielzahl und die Ubiquität der möglichen Schimmelpilzallergene. Weltweit wird mit etwa 250.000 verschiedenen Schimmelpilzarten gerechnet, von denen ca. 100.000 beschrieben sind (2). Für die allergologische Testung stehen dagegen lediglich etwa 100 Schimmelpilzallergene zur Verfügung.

Eine weitere Problematik bei der Diagnostik von Schimmelpilzallergien ergibt sich aus der Tatsache, daß eine Organspezifität nicht zu bestehen scheint, das heißt, daß alle Schimmelpilze gleiche Krankheitssymptome hervorrufen können. Im Einzelfall wird es daher kaum möglich sein nach einem bestimmten Schimmelpilzallergen zu suchen. Bei Verdacht einer Schimmelpilzallergie wird daher in Anlehnung an HANSEN (41) eine große Allergenprobe im Sinne eines Suchtests durchgeführt werden müssen.

Zu berücksichtigen bei der Anamnese von Schimmelpilzallergien ist die Wetterabhängigkeit der Beschwerden. Berichtet ein Patient, daß es ihm bei feuchtem Wetter schlecht gehe, so müssen neben unspezifischen Witterungseinflüssen Schimmelpilzallergene in Betracht gezogen werden, da ein Teil der Schimmelpilze ein feuchtes Milieu bevorzugt und der Gehalt der Luft an Schimmelpilzsporen bei feuchtem Wetter besonders hoch ist. Aus dem gleichen Grund ist nach

feuchten Wohn- oder Arbeitsräumen zu fahnden. Beschwerden, die erstmals nach einem Wohnungswechsel auftreten, sind ebenso verdächtig wie ausschließliche Beschwerden am Arbeitsplatz. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Klimaanlage vorhanden ist, die als Brutstätte für Schimmelpilze bekannt ist. Arbeitsplatzbezogene Allergene sind dabei in jedem Fall auszuschließen.

Es ist nicht möglich, im Rahmen der vorliegenden Arbeit, alle für die Allergieanamnese wichtigen Gesichtspunkte erschöpfend zu beantworten. Es sollten lediglich einige für die Nahrungsmittelallergie wichtige Fragen herausgestellt werden.

4.2 Hauttest

Vor Beginn einer Hauttestung muß überlegt werden, ob der Reaktionsausfall nicht durch Fremdfaktoren beeinflußt wird. In erster Linie ist dabei an verschiedene Medikamente zu denken. In Abbildung 1 sind die wichtigsten Faktoren aufgeführt, die einen Hauttest verfälschen können.

ABBILDUNG 1:
BEEINFLUSSUNG DER HAUTTESTUNG DURCH FREMDFAKTOREN

A. Abschwächung der Hautreaktion

- Cortison
- Antihistaminika
- Sympathomimetika
- Altershaut
- Neurodermitis
- Unterkühlung der Haut

B. Verstärkung der Hautreaktion

- Urticaria factitia
- Erythrodermie
- Beta-Rezeptorenblocker
- Oberwärmung der Haut

Abbildung 1 zeigt Faktoren, die den Ausfall des Hauttests beeinflussen. Die Reaktion kann abgeschwächt (A) oder verstärkt (B) werden.

Bei der Therapie allergischer Krankheiten kann oft auf den Einsatz von Steroiden nicht verzichtet werden. In der Asthmaklinik Mönchengladbach werden Hauttestungen bis zu einem Prednisolonäquivalent von 20 mg/die durchgeführt. Bis zu dieser Dosis wird der Ausfall der Hautreaktion kaum beeinflußt. Antihistaminika sind 24 - 48 Stunden vor der geplanten Untersuchung abzusetzen. Bei der Verordnung von Beta-Sympathomimetika kann man großzügiger verfahren. Hier wird dem Patienten in der Regel sein "Pümpchen" belassen. Zur Bestätigung einer normalen Hautreagibilität werden die Testreaktionen immer im Vergleich zu positiven (Histamin) und negativen (physiol. Kochsalzlösung) Kontrollen beurteilt.

Bei der Auswahl der zur Testung benötigten Allergenextrakte müssen regionale ökologische Gegebenheiten berücksichtigt werden. So weist das Aeroplankton in München eine andere Zusammensetzung auf als das in Hamburg (54). Auch wird jeder Allergologe andere Schwerpunkte setzen.

In der Asthmaklinik in Mönchengladbach kommen mit Ausnahme von Milch und Hühnereiklar ausschließlich kommerzielle Allergenextrakte zur Anwendung. Da eine Standardisierung bis heute nicht gelungen ist, bieten die verschiedenen Hersteller qualitativ und quantitativ unterschiedliche Extrakte an. Eine Auswahl erfolgt aufgrund persönlicher Erfahrung des Allergologen (s. Abb. 2).

Für die Routinediagnostik stehen insgesamt 48 Einzel- und Gruppenallergenextrakte zur Verfügung. Mit Ausnahme von Milch und Hühnereiklar, die mit einer Konzentration von 1 : 500 getestet werden, wird für alle übrigen Extrakte eine Konzentration von 10^{-2} verwendet. Zur Vermeidung von Nebenwirkungen werden die Pollen während der Pollenflugzeit auf 10^{-3} verdünnt.

Bis auf wenige Ausnahmen erfolgt der Hauttest als Intrakutantest. Nur bei Kindern oder besonderen Problemstellungen werden Alternativmethoden wie Pricktest oder Scratchtest ergänzend hinzugezogen.

Während der Testung sitzt der Patient mit dem Rücken zum Testarzt. Mittels einer 18er Kanüle werden jeweils etwa 0,02 - 0,05 ml eines Allergenextraktes streng intracutan injiziert. Auf dem Rücken können so in zwei Dreierreihen bis zu 25 Allergene getestet werden. Eine Histaminquaddel der Konzentration 10^{-4} sowie ein "Leertest" mit physiol. Kochsalzlösung dienen der Beurteilung der Hautreagibilität. Nach Ablauf von 20 Minuten wird das Testergebnis

ABBILDUNG 2:
ALLERGOLOGISCHER UNTERSUCHUNGSBEFUND

Standard

1. Baumpollen I
2. Baumpollen II
3. Gräserpollen
4. Unkräuterpollen
5. Roggenpollen
6. Birkenpollen
7. Hausstaub
8. Milbe D. p.
9. Federn
10. Tierhaare I
11. Tierhaare II
12. Hühnereiklar
13. Milch
14. Pilze K
15. Pilze D
16. Aspergillus fum.
17. Alternaria ten.
18. Botrytis cin.
19. Cladosporium herb.
20. Curvularia sp.
21. Fusarium sp.
22. Merulius lacr.
23. Penicillium com.
24. Penicillium brev.

Pilzsporen

61. Aspergillus rep.
62. Aspergillus clav.
63. Aspergillus nig.
64. Aspergillus vers.
65. Helminthosporium hal.
66. Neurospora sitophila
67. Epicoccum purp.
68. Phoma betae
69. Paecilomyces marqu.
70. Sporobolomyces ros.
71. Amblyosporicum bot.
72. Asochyta pisi
73. Arachniotus tri.
74. Bispora efusa
75. Caldariomyces fum.
76. Chloridium minus
77. Circinella minor
78. Clasterosporium carp.
79. Pullullaria pull.
80. Phizopus nigr.
81. Ustilago
82. Penicillium not.
83. Chaetomium ind.
84. Mucor racematus

Abbildung 2 zeigt das allergologische Testspektrum der Asthmaklinik Mönchengladbach.

abgelesen. Entscheidend ist bei der Auswertung neben dem Abschätzen der Absolutgröße von Papel und Erythem ein Vergleich mit der Kochsalz- und Histaminquaddel. Eine positive Reaktion äußert sich in einem Anwachsen der Testquaddel eventuell mit Ausbildung von Pseudopodien und einem Erythem. In Abwandlung der BLOCH'schen Stadieneinteilung erfolgt die Beurteilung in drei Klassen, die mit +, ++, +++ bezeichnet werden (76). Quaddel und Umgebungsreaktion werden gemeinsam beurteilt; eine getrennte Aufführung oder ein Ausmessen in Millimeter hat sich als entbehrlich erwiesen.

Eine positive Hautreaktion zeigt lediglich eine Sensibilisierung an. Sie sagt nichts über die klinische Aktualität des getesteten Allergens aus. Der Aktualitätsnachweis in der Allergiediagnostik ist nur durch einen Provokationstest zu erbringen. Neben nasalen und inhalativen Applikationsformen ist bei dem Verdacht einer nutritiven Sensibilisierung regelmäßig auch der orale Provokationstest einzusetzen.

4.3 Oraler Provokationstest

Vor der Provokationstestung erhalten die Patienten eine allergenarme Kost. Sie hat zum Ziel, eine Allergenkarenz durchzuführen (45, 89, 93). Hierbei sind die von WERNER aufgestellten Bedingungen unbedingte Voraussetzung. Die Abbildungen 3 und 4 zeigen Diätpläne für eine milch-ei-freie bzw. schimmelpilz-arme Kost. Kommt es nach erneuter, gezielter Exposition mit einem Allergen zu einer Intensivierung der Symptome, so sind zum einen die allergische Diathese, zum anderen das aktuelle Allergen nachgewiesen.

Der orale Provokationstest wird folgendermaßen durchgeführt: Eine Stunde nach dem Frühstück erhalten die Patienten 0,4 - 0,8 ml eines handelsüblichen Allergenextraktes in 20 ml Wasser zu trinken. Die jeweilige Allergenmenge

ABBILDUNG 3:
DIÄTPLAN FÜR MILCHFREIE KOST

Erlaubt:	sind alle Speisen, die keine Milch und Milchprodukte enthalten, Butter ist erlaubt, da sie nur das Fett der Milch enthält.
Getränke:	Kaffee, Tee, Mineralwasser, Fruchtsäfte
Alkohol:	Bier, Wein
Brot:	Erkundigen Sie sich bei Ihrem Bäcker nach einer Brotsorte, die milchfrei ist. Brötchen sind gewöhnlich milchfrei; außerdem gibt es milchfreies Knäckebrot. Aber bitte genau danach erkundigen!!!!! (Zu vermeiden sind süßes Weißbrot, Zopf, Graham-Brot, Pumpernickel, Zwieback usw., außerdem alles Brot, welches mit Hefe und Milch angesetzt ist.) Bitte fragen Sie Ihren Bäcker!!!!!
Speisen:	Marmeladen, Honig (kein Kunsthonig), alle Fleischsorten (bis auf gekochten Schinken, der Milchpulver enthalten kann), Kartoffeln, Reis, Gemüse aller Art, Salate, Obst
Fette:	Reine Pflanzenbutter, Pflanzenöle, z. B. Mazola, Palmin, Olivenöl (keine Margarine, sie enthält Milch!)
Gewürze:	Nur Salz und Zucker
Verboten:	Milch in jeder Form; alle mit Milch und Milchprodukten hergestellten Fertigwaren, z. B. Nahrungsmittel, die möglicherweise Milch enthalten können: Rahm, Milchkakao, Eisspeisen, Joghurt, Käse, Schokolade, Kuchen, Keks, Gebäck, Fertigsoßen, Creme, Pralinen, Karamelbonbons, Majonnaise, Wurst, Pasteten, Senf, Nudeln, Quark

Abbildung 3 zeigt den Diätplan der Asthmaklinik Mönchengladbach für eine milchfreie Kost.

ABBILDUNG 4:
ALLERGENARME KOST (MONO-DIÄT)

- Erlaubt -

Gewürze: nur Salz
Fette: nur tierische = Butter, Schmalz
Gemüse: nur Erbsen
Obst: nur Bananen
Brot: milchfreies Brot und Schwarzbrot
Fleisch: alle Sorten, auch Fisch naturbelassen
Beilage: Kartoffeln und Reis
Aufschnitt: kalter Braten nur mit Salz gewürzt
Käse: -
Marmelade: nur eine Sorte von einer Firma (nach Wahl)

ALLE ANDEREN NAHRUNGSMITTEL SIND VERBOTEN!!

- Erlaubt -

Kaffee oder Tee (als Zusatz ist Zucker erlaubt)
Mineralwasser (Burgwallbronn, Fachinger Wasser etc.)

- Verboten -

Milch und Milchprodukte aller Art (z. B. Kakao)
Limonaden und
Säfte aller Art
Alkohol in jeder Form!

Abbildung 4 zeigt den Diätplan der Asthmaklinik Mönchengladbach für eine allergenarme (schimmelpilzarme) Kost

ergibt sich aus dem Sensibilisierungsgrad, der vorher nach Anamnese und Ergebnis des Hauttests bestimmt wird. Erste Symptome können wenige Minuten, aber auch mehrere Stunden nach der Provokation auftreten (9, 92). Die Patienten müssen daher im Verlauf der nächsten Stunden streng überwacht werden. Als Folge der Provokation kann ein Wechsel der atopischen Manifestationsform auftreten. So kann ein Patient mit einer Enteropathie auch mit Kopfschmerzen reagieren.

Asthmatische Beschwerden lassen sich mittels der Bodyplethysmographie objektivieren. Der bronchiale Strömungswiderstand wird vor und nach der Allergenprovokation gemessen. Bei fast allen anderen Symptomen ist man auf subjektive Angaben des Patienten angewiesen, wodurch eine Beurteilung erschwert wird. Eine Objektivierung ist durch eine Wiederholung des Tests eventuell mit einer höheren Allergenkonzentration möglich. Zusätzliche Hilfen sind in Einzelfällen der Pulstest nach COCA, der thrombopenische Index nach STORCK und der Leukopenie-Index nach VAUGHAN (18, 46).

5 Eigene Ergebnisse

Es werden eigene Untersuchungen zur Frage der Wertung oraler Provokationstests dargestellt. Die statistische Auswertung erfolgt mit Hilfe des SPSS-Programms (Statistical Package for the Social Sciences) (Universität zu Köln).

5.1 Patientengut

In der Zeit vom 27.7.1978 - 2.6.1980 wurden an der Asthmaklinik in Mönchengladbach 5696 Patienten allergologisch untersucht. Hiervon erhielten 282, das sind ~ 5 %, zur weiteren Abklärung ihrer Beschwerden einen oralen Provokationstest. Die Altersverteilung zum Testzeitpunkt zeigt Tabelle 1.

Tabelle 1:
Alters- und Geschlechtsverteilung

Alter	M	W	M + W
13 - 20	11	26	37
21 - 30	15	36	51
31 - 40	32	46	78
41 - 50	24	39	63
51 - 60	21	21	42
61 - 70	4	6	10
Über 70	0	1	1
	107	175	282

M = männlich, W = weiblich

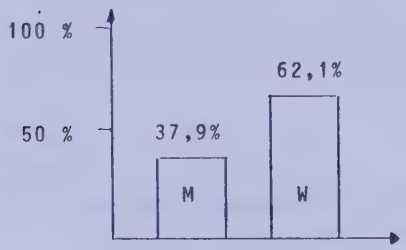
Tabelle 1 zeigt die Altersverteilung der Patienten, die oral provoziert wurden.

Die allergologische Testung von Kindern unter 13 Jahren erfolgt in einer eigenen pädiatrischen Abteilung. Diese Gruppe von Patienten ist in der vorliegenden Arbeit nicht berücksichtigt.

Die Tabelle 1 zeigt eine Häufung in der Altersgruppe der Dreißig- bis Vierzigjährigen. Zu höherem Alter hin nehmen die Fallzahlen wieder ab.

Die Geschlechtsverteilung des Patientenkollektivs gibt die Abbildung 5 wieder.

ABBILDUNG 5:
GESCHLECHTSVERTEILUNG



M = männlich, W = weiblich

Abbildung 5 zeigt die Geschlechtsverteilung bei 282 oral provozierten Patienten. Die Zahl der weiblichen Patienten überwiegt die der männlichen um fast das Doppelte.

5.2 KLINISCH DOMINIERENDES KRANKHEITSBILD

Es wurde versucht, die einzelnen Krankheitssymptome und Beschwerden organbezogen zusammenzufassen. Es wurden beispielsweise unter der Diagnose Neurodermitis-Urticaria alle mit einem Exanthem oder Ekzem einhergehenden Krankheitserscheinungen subsumiert. Wo ein solches Vorgehen nicht möglich war, erfolgte die Erfassung unter dem

Begriff "Sonstiges". Hierunter fallen Beschwerden wie Migraine, Gelenkschmerzen oder Dyshidrosis. Auf diese Weise wurden die folgenden sechs Gruppen gebildet:

Asthma-Bronchitis,
Conjunktivitis,
Rhinitis,
Entero-colitis,
Urticaria-Neurodermitis,
Sonstiges.

Die Verteilung der einzelnen Krankheitsbilder auf das untersuchte Patientenkollektiv zeigt die Tabelle 2.

TABELLE 2:
ORGANBEZOGENE HÄUFIGKEITSVERTEILUNG DES KLINISCH DOMINIERENDEN KRANKHEITSBILDES

Krankheitsbild	M		W		M + W	
	N	%	N	%	N	%
Asthma-Bronchitis	28	26,2	52	29,3	80	28,4
Conjunktivitis	3	2,8	3	1,7	6	2,1
Rhinitis	22	20,6	27	15,4	49	17,4
Entero-colitis	5	4,7	12	6,6	17	6,0
Urticaria-Neurodermitis	44	41,1	76	44,1	120	42,5
Sonstiges	5	4,6	5	2,9	10	3,6
	107	100,0	175	100,0	282	100,0

M = männlich, W = weiblich

Tabelle 2: In der Häufigkeit des klinisch dominierenden Krankheitsbildes folgen nach Urticaria-Neurodermitis die asthmatisch-bronchitischen Syndrome, Rhinitis, Entero-colitis sowie Conjunktivitis.

Die Tabelle 2 beschränkt sich auf das klinisch führende Krankheitsbild. Mehrfacherkrankungen an verschiedenen Organen sind nicht berücksichtigt (s. Tab. 3). Am häufigsten wurde über urticarielle-neurodermitische Beschwerden geklagt. Es folgt die Gruppe der Patienten mit Asthma oder Bronchitis. Patienten mit einer Conjunktivitis als führendem Symptom bildeten mit nur 6 Fällen die kleinste Gruppe. Signifikante geschlechtsspezifische Unterschiede werden nicht erkennbar.

5.3 Häufigkeit von Mehrfacherkrankungen

Oft klagen Patienten über Mehrfacherkrankungen. Es liegen dann Beschwerden an verschiedenen Organen vor. Sie wurden in der Reihenfolge ihrer klinischen Wertigkeit als erstes, zweites usw. Krankheitsbild bezeichnet. Die Häufigkeit, mit der Mehrfacherkrankungen angegeben wurden, ist in Tabelle 3 wiedergegeben.

Tabelle 3:
Häufigkeitsverteilung von Mehrfacherkrankungen

Zahl der Mehrfach-erkrankungen	M		W		M+W	
	N	%	N	%	N	%
1. Krankheitsbild	95	88,8	146	83,4	241	85,5
2. Krankheitsbild	12	11,2	25	14,3	37	13,1
3. Krankheitsbild	-	-	3	1,7	3	1,1
4. Krankheitsbild	-	-	1	0,6	1	0,3
	107	100,0	175	100,0	282	100,0

M = männlich, W = weiblich

Die Tabelle 3 zeigt, daß 88,8 % der Männer und 83,4 % der Frauen nur an einem Organ Beschwerden angaben, jedoch 14,5 % aller Probanden über Mehrfacherkrankungen klagten. Eindeutige geschlechtsspezifische Unterschiede sind nicht erkennbar.

5.4 Auswertung der Hauttests bei 282 Allergikern

5.4.1 Allergenkombinationen im Hauttest

Beim Intrakutantest werden zahlreiche Einzel- und Gruppenallergene appliziert. Meist erfolgt eine Zusammenfassung in Serien oder Kombinationen. In der Asthmaklinik Mönchengladbach kann im Rahmen der Routinediagnostik unter folgenden Allergenkombinationen gewählt werden (s. allergologischer Testbogen, Abb. 2):

A - 24 Standardallergene bzw. Allergengruppen,
B - 24 Pilzsporenallergene,
C - 35 Schimmelpilzauswahlallergene (alle Pilze),
D - 48 Allergene (Kombination von A und B).

Die Häufigkeitsverteilung der in der Hauttestung verwendeten Allergenkombinationen zeigt die Tabelle 4.

Tabelle 4:
Häufigkeitsverteilung der bei der Hauttestung verwendeten Allergenkombinationen

Allergenkombinationen	M		W		M + W	
	N	%	N	%	N	%
Standard- oder Pilzsporengruppe (A, B)	33	30,8	65	37,1	98	34,7
alle Pilze (C)	8	7,5	8	4,6	16	5,7
Standard- plus Pilzsporengruppe (A + B)	66	61,7	102	58,3	168	59,6
	107	100,0	175	100,0	282	100,0

M = männlich, W = weiblich

Tabelle 4 läßt erkennen, daß die Gruppe der Patienten, bei denen alle 48 Allergenextrakte getestet wurden, bei weitem am größten ist, während die Gruppe C (Schimmelpilzauswahlgruppe) am geringsten vertreten ist. Geschlechtsspezifische Unterschiede ergeben sich nicht.

5.4.2 Zahl der Intrakutantests

Wird die Zahl der Allergene der jeweiligen Allergenkombinationen mit der dazugehörigen Patientenzahl multipliziert, so erhält man die in den Testserien insgesamt durchgeführten Hauttests. Über die Anzahl der Intrakutantests bei 282 Allergikern informiert die Tabelle 5.

Tabelle 5:
Zahl der Intrakutantests

Allergenkombinationen	M N	W N	M+W N	Patientenzahl N
Standard- oder Pilzsporengruppe (A, B)	792	1560	2352	98
alle Pilze (C)	280	280	560	16
Standard- plus Pilzsporengruppe (A + B)	3168	4896	8064	168
	4240	6736	10976	282

M = Zahl der Intrakutantests bei Männern, W = Zahl der Intrakutantests bei Frauen

Nach Tabelle 5 wurden insgesamt 10976 Hauttests durchgeführt. Die weitaus meisten Intrakutantests entfallen auf die kombinierte Standard-Pilzsporengruppe. Im Mittel wurden 39 Einzeltests pro Patient durchgeführt.

5.4.3 Auswertung der positiven Hauttests

Es soll untersucht werden, in welchem Prozentsatz positive Hautsensibilisierungen nachweisbar gewesen sind und wie sich die Verteilung auf die Patienten darstellt. Daneben wird eine Unterteilung nach Allergenkombinationen vorgenommen, um festzustellen, ob sich statistische Unterschiede ergeben.

TABELLE 6:
AUSWERTUNG DER HAUTTESTS

Zahl der Allergene mit positiver Reaktion	Allergenkombination A oder B		Allergenkombination C		Allergenkombination D		Patientenzahl
	a	b	a	b	a	b	
0		1				3	4
1	4	4	2	2	7	7	13
2	12	6	4	2	14	7	15
3	39	13	6	2	42	14	29
4	64	16			44	11	27
5	60	12	15	3	70	14	29
6	72	12	6	1	96	16	29
7	49	7	21	3	119	17	27
8	64	8	8	1	72	9	18
9	54	6	9	1	90	10	17
10	30	3	10	1	120	12	16
11	44	4			88	8	12
12					96	8	8
13					78	6	6
14	14	1			126	9	10
15	15	1			90	6	7
16	32	2			32	2	4
17					34	2	2
18					36	2	2
19					19	1	1
20	20	1					1
21							
22	22	1			22	1	2
23							
24							
25					25	1	1
26							
27					27	1	1
28							
29							
30					30	1	1
	595	98	81	16	1377	168	282

Spalte a gibt die Zahl der positiven Hauttests an, Spalte b die zugehörige Zahl der Patienten.

Tabelle 6 gibt einen Überblick über die Zahl der positiven Hauttests pro Patient und Allergenkombination. Es treten bis zu dreißig Hautsensibilisierungen pro Patient auf. Durch Addition der Reaktionen bei den verschiedenen

Allergenkombinationen erhält man die Gesamtzahl von 2053 positiven Hauttests. Bei einer Zahl von 10976 durchgeführten Intrakutantests sind das 18,7 % positive Reaktionen.

Nicht berücksichtigt wurden Reaktionen auf Milch und Hühnereiklar, die bereits früher im Rahmen einer Diplomarbeit gesondert abgehandelt worden sind (57).

5.5 Auswertung der oralen Provokationstests

Bei einem positiven Befund im Hauttest wurden stets orale Provokationstests durchgeführt. Nur vier Patienten sind oral provoziert worden, obwohl der Hauttest negativ ausfiel (s. Tab. 6). Hier waren so deutliche anamnestische Angaben gemacht worden, daß der Verdacht auf eine nutritive Allergie nahelag.

Die Auswertung der oralen Provokationstests zeigt die Tabelle 7.

TABELLE 7:
AUSWERTUNG DER ORALEN PROVOKATIONSTESTS

Zahl der Provokationstests/ Patient	M		W		M+W	
	a	b	a	b	a	b
1	7	7	8	8	15	15
2	15	30	17	34	32	64
3	23	69	29	87	52	156
4	11	44	24	96	35	140
5	13	65	26	130	39	195
6	18	108	18	108	36	216
7	5	35	13	91	18	126
8	7	56	11	88	18	144
9	2	18	11	99	13	117
10	1	10	9	90	10	100
11	2	22	3	33	5	55
12	1	12	3	36	4	48
13						
14	1	14	1	14	2	28
15						
16			1	16	1	16
17	1	17	1	17	2	34
	107	507	175	947	282	1454

M = männlich, W = weiblich

Spalte a gibt die Zahl der Personen an, Spalte b die zugehörige Anzahl der Provokationen. Sie errechnet sich aus der Multiplikation der Zahl der Patienten, die mit einer bestimmten Anzahl von Allergenextrakten provoziert worden sind.

Tabelle 7 gibt einen Überblick über die Zahl der durchgeführten oralen Provokationstests. Mit Ausnahme von Milch und Hühnereiklar wurden 1454 Tests durchgeführt. Die Gruppe der Patienten, die drei Allergenextrakte erhalten haben, ist sowohl bei Männern als auch bei Frauen am stärksten vertreten.

5.6 Positive Hautreaktion und oraler Provokationstest

Art und Anzahl der zu provozierenden Allergene ergeben sich aus dem Ausfall des Hauttests. Einen Oberblick über die numerischen Verhältnisse von positiven Hauttests und dem oralen Provokationstest gibt die Tabelle 8.

Tabelle 8:
Positiver Hauttest und oraler Provokationstest

Zahl der Hautsensibilisierungen	Oraler Provokationstest pro Patient																	
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	P.H.
0				1	1	1					1								4
1		9	2			1	1												13
2		1	13	1															15
3		4	8	14	1	1	1												29
4			5	11	10		1												27
5				13	5	9	2												29
6			2	6	6	8	6	1											29
7			1	2	6	5	7	5	1										27
8			1	3	2	2	3	4	2	1									18
9					1	3	5	4	3	1									17
10		1				3	5	2	3	1	1								16
11						1	2	1	2	3	2	1							12
12						1			1	3	1	2							8
13									4	1	1								6
14					2	2	2				2	1	1						10
15						1			1	1	1	1	1		1				7
16							1	1	1				1						4
17											1						1		2
18										2									2
19																		1	1
20						1													1
21																			0
22				1									1						2
23																			0
24																			0
25															1				1
26																			0
27																		1	1
28																			0
29																			0
30					1														1
P.P.	0	15	32	52	35	39	36	18	18	13	10	5	4	0	2	0	1	2	

P.H. = Patientenzahl (N = 282), die eine bestimmte Anzahl von Hautsensibilisierungen aufweist; P.P. = Patientenzahl (N = 282), die mit einer bestimmten Anzahl von Allergenen provoziert worden ist.

Die Tabelle 8 läßt folgende Zusammenhänge erkennen:

1. Eine Zunahme der Hautsensibilisierungen führt nicht zwangsläufig auch zu einer Zunahme der Provokationstests. Im vorliegenden Patientengut sieht man eine Häufung bei drei bis sieben Hautsensibilisierungen.
2. Mehr als zwölf Allergene wurden nur in Einzelfällen provoziert. Eine Häufung besteht bei zwei bis sechs Allergenen.
3. Vier Patienten wurden trotz fehlender Hautsensibilisierung oral provoziert. In einem Fall wurden dabei bis zu zehn Allergene verabreicht.

5.7 Auswertung der positiven oralen Provokationstests

Im folgenden Abschnitt wurde der Frage nachgegangen, wie hoch die Erfolgsquote beim oralen Provokationstest ist. Einen Überblick über die Verhältnisse gibt Tabelle 9.

Tabelle 9:
Auswertung der positiven oralen Provokationstests

Positive Provokationstests/ Patient	M		W		M+W	
	a	b	a	b	a	b
0	23	0	27	0	50	0
1	20	20	49	49	69	69
2	32	64	23	46	55	110
3	15	45	29	87	44	132
4	7	28	14	56	21	84
5	7	35	20	100	27	135
6	1	6	4	24	5	30
7	2	14	4	28	6	42
8			4	32	4	32
9			1	9	1	9
	107	212	175	431	282	643

M = männlich, W = weiblich

Spalte a gibt die Zahl der provozierten Patienten an, Spalte b die zugehörige Zahl positiver Reaktionen.

Tabelle 9 zeigt folgende Zusammenhänge:

1. Bei 232 von 282 Patienten waren aktuelle Sensibilisierungen nachweisbar. 23 Männer und 27 Frauen zeigten nach oraler Provokation keine Krankheitszeichen.
2. Von 1454 Tests fielen 643 positiv aus.
3. Pro Patient waren maximal 9 Tests positiv.
4. Ein Großteil der Frauen hat nur auf ein Allergen reagiert, bei den Männern findet sich eine Häufung bei zwei Allergenen.

5.8 Positive Hautreaktion und positiver oraler Provokationstest

Während in Tabelle 8 der Zusammenhang von positivem Hauttest und oralem Provokationstest dargelegt und in Tabelle 9 der orale Provokationstest rein numerisch ausgewertet wurde, wird in der Tabelle 10 die Beziehung von Hautsensibilisierung und aktuellem Allergen (pos. Provokationstest) untersucht.

TABELLE 10:
POSITIVER HAUTTEST UND POSITIVER ORALER PROVOKATIONSTEST

Zahl der Hautsensibilisierungen	Positive orale Provokationstests pro Patient										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	P.H.
0		1	2	1							4
1	5	5	2	1							13
2	5	6	4								15
3	8	7	10	3		1					29
4	4	10	5	8							27
5	4	10	4	8	1	2					29
6	5	6	9	2	3	3	1				29
7	6	2	5	7	3	3	1				27
8	3	4	4	2	2	2		1			18
9	2	2	1	3	4	3	2				17
10	1	4	4	3	2	2					16
11	3	3	1		1	2		1	1		12
12	1	1	1	1	2	1				1	8
13	1	2		1		1			1		6
14		3	1	1	1	2	1		1		10
15		1	1	3		2					7
16	1					2		1			4
17								1	1		2
18	1					1					2
19		1									1
20					1						1
21											0
22		1			1						2
23											0
24											0
25								1			1
26											0
27								1			1
28											0
29											0
30			1								1
P.P.	50	69	55	44	21	27	5	6	4	1	

P.H. = Patientenzahl (N = 282), die eine bestimmte Anzahl von Hautsensibilisierungen aufweist; P.P: = Patientenzahl (N = 282), die eine bestimmte Anzahl aktueller Sensibilisierungen aufweist.

Die Auswertung der Tabelle 10 ergibt folgende Ergebnisse:

1. Eine zunehmende Anzahl positiver Hauttests führt nicht zwangsläufig zu einer Zunahme von aktuellen Sensibilisierungen.

2. Bei 50 Patienten (17,7 %) verlief der Provokationstest negativ.
3. Eine überwiegende Zahl von Patienten (76,6 %) reagierte auf 1 - 5 verschiedene Allergenextrakte.
4. Bei vier Patienten fielen bei fehlender Hautsensibilisierung insgesamt acht Provokationstests positiv aus.

5.9 Beziehung zwischen der Zahl durchgeführter Provokationstests und der Zahl aktueller Sensibilisierungen

Es wird der Zusammenhang von oralem Provokationstest und aktueller Sensibilisierung untersucht. Hierbei interessiert vor allem die Frage, ob bei zunehmender Zahl von Provokationstests auch die Anzahl aktueller Sensibilisierungen ansteigt.

Ober die Zusammenhänge von Provokationstest und aktueller Sensibilisierung informiert die Tabelle 11.

TABELLE 11:
ORALER PROVOKATIONSTEST UND AKTUELLE SENSIBILISIERUNG

Orale Provokationstests	Aktuelle Sensibilisierungen 0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	P.P.
0											0
1	6	9									15
2	7	14	11								32
3	12	13	15	12							52
4	4	8	7	12	4						35
5	2	6	9	9	6	7					39
6	7	5	5	5	6	7	1				36
7	3	2	2	1	2	5	1	2			18
8	6	4	2	1	1	3	1				18
9	1	3	2	1	2	1	1		1	1	13
10	1	3	1			2		1	2		10
11	1		1	1		2					5
12		1		1			1	1			4
13											0
14				1				1			2
15											0
16									1		1
17		1						1			2
P.S.	50	69	55	44	21	27	5	6	4	1	

P.P. = Patientenzahl (N = 282) mit einer bestimmten Anzahl von Provokationstests; P.S. = Patientenzahl (N = 282) mit einer bestimmten Zahl aktueller Sensibilisierungen.

Tabelle 11 zeigt, daß die Wahrscheinlichkeit, mehrere aktuelle Sensibilisierungen nachzuweisen, mit der Zahl durchgeführter Provokationstests steigt. Eine obere Grenze scheint bei 5 - 6 aktuellen Sensibilisierungen zu bestehen. Werden mehr Provokationstests durchgeführt, nimmt die Zahl der positiven Reaktionen kaum weiter zu.

Im vorliegenden Patientengut bestehen keine signifikanten Unterschiede im Verhältnis von positivem und negativem Reaktionsverlauf in Abhängigkeit von der Zahl durchgeführter Provokationstests.

5.10 Beziehung zwischen dem klinisch wichtigsten Krankheitsbild und der Zahl aktueller Sensibilisierungen

Allergiker besitzen in aller Regel ein bevorzugtes Organ, an dem sich die allergische Reaktion abspielt. Es geschieht häufiger, daß dieses "Erfolgsorgan" im Laufe der Zeit wechselt. Bekannt ist der Obergang eines Heuschnupfens in ein Asthma bronchiale. Wodurch dieser Wechsel hervorgerufen wird, ist nur unzureichend bekannt. Denkbar wäre ein Zusammenhang mit der Zahl aktueller Allergene.

In der Tabelle 12 werden klinisch führendes Krankheitsbild und Zahl der aktuellen Allergene einander gegenübergestellt.

Tabelle 12:
Klinisch führendes Krankheitsbild und aktuelle Sensibilisierung

S	Asthma	Conjunktivitis	Rhinitis	Enterocolitis	Urticaria	Sonstiges	P
0	14	1	9	2	23	1	50
1	10	3	14	2	36	4	69
2	14	2	11	2	21	5	55
3	19		2	6	17		44
4	5		6	1	9		21
5	9		4	3	11		27
6	4				1		5
7	4		1	1			6
8			2		2		4
9	1						1
N	80	6	49	17	120	10	282

Spalte P gibt die Zahl der Patienten an, Spalte S die zugehörige Zahl aktueller Sensibilisierungen. Unter N sind alle Patienten eines gemeinsamen Krankheitsbildes zusammengefasst.

Tabelle 12 zeigt, daß ein Einfluß der Zahl aktueller Sensibilisierungen auf die Art des Krankheitsbildes nicht besteht. Bei allen Krankheitsgruppen lassen sich meist 1 - 3 aktuelle Sensibilisierungen nachweisen.

5.11 Oraler Provokationstest und aktuelle Sensibilisierung bezogen auf das Einzelallergen

In Anlehnung an den Hauttest wurden die einzelnen Allergene in unterschiedlicher Häufigkeit zum oralen Provokationstest herangezogen. In der Tabelle 13 sind sie in der Reihenfolge ihrer Verwendung aufgeführt und mit der zugehörigen Zahl aktueller Sensibilisierungen graphisch dargestellt. So ist es möglich das unterschiedliche Vorkommen und die allergene Potenz der einzelnen Allergene miteinander zu vergleichen.

TABELLE 13:
PROVOKATIONSTESTS UND AKTUELLE SENSIBILISIERUNG DES EINZELALLERGENS

1 Pilze D
2 Fusarium sp.
3 Asp. fum.
4 Pilze K
5 Sporob. ros.
6 Paecilom. m.
7 Altern. ten.
8 Milbe D. p.
9 Curvul. sp.
10 Rhiz. nig.
11 Phoma bet.
12 Ustilago
13 Penic. com.
14 Gräserp.
15 Asperg. nig.
16 Hausstaub
17 Caldariom. f.
18 Merulius l.
19 Chloridium m.
20 Penic. not.
21 Asperg. vers.
22 Helm. hal.
23 Amblyosp. bot.
24 Neurosp. sit.
25 Asperg. clav.
26 Penic. brev.
27 Bispora efusa
28 Baump. 2
29 Federn
30 Botryt. cin.
31 Chaetom. ind.
32 Arachn. tri.
33 Asochyta pisi
34 Asperg. rep.
35 Unkräuterp.
36 Epicocc. p.
37 Pullul. pul.
38 Circin. m.
39 Cladosp. herb.
40 Tierh. 2
41 Tierh. 1
42 Baump. 1
43 Roggenpollen
44 Mucor rac.
45 Birkenpollen
46 Clasterosp. c.

* = aktuelle Sensibilisierung pro Allergen (N = 643)
· = Provokationstests pro Allergen (N = 1458)

Aus der Tabelle 13 ist ersichtlich, daß die Pilzgruppe D mit ihren sieben Penicillien absolut am häufigsten vertreten ist. Die Pilzgruppe K, bei der drei Schimmelpilzextrakte zusammengefaßt sind, steht an vierter Stelle. Die übrigen Gruppenallergene werden deutlich weniger in den oralen Provokationstest miteinbezogen.

Im Mittel fallen von 1454 Tests 643 positiv aus (44,2 %). Der höchste Anteil positiver Reaktionen entfiel auf den Schimmelpilz Asperg. rep., gefolgt von Asochyta pisi.

5.12 Der Einfluß der applizierten Allergenmenge auf den Ausfall des Provokationstests

Es soll die Frage untersucht werden, inwieweit die applizierte Allergenmenge den Ausfall des Provokationstests beeinflußt. Von Interesse sind die folgenden zwei Gesichtspunkte:

1. Erhöht sich bei steigender Allergenmenge die Wahrscheinlichkeit eines positiven Reaktionserfolgs?
2. Besteht ein Einfluß der Allergenmenge auf das Reaktionsorgan?

Die Zusammenhänge von applizierter Allergenmenge und Ausfall des Provokationstests gibt die Tabelle 14 wieder.

TABELLE 14:
ALLERGENMENGE UND AUSFALL DES ORALEN PROVOKATIONSTESTS

Allergenmenge in ml	Zahl der Provokationstests	Reaktionen am Erfolgsorgan: Asthma	Konjunktivitis	Entero-colitis	Rhinitis	Urticaria	Sonstiges	Su. N	Su. %
0,1	6				3			3	50,0
0,2	10		1	6	2			9	90,0
0,3	7			1	1	1		3	42,8
0,4	53	8	2	3	3	9	3	28	52,8
0,5	55	5		7	4	7	3	26	47,2
0,6	329	22	1	17	22	60	9	131	39,8
0,7	673	78	2	25	34	131	25	295	43,8
0,8	316	29	3	5	26	69	13	145	45,8
0,9	5				3			3	60,0
N	1454	142	9	64	98	277	53	643	

Su. = Summe aller Reaktionen bei einer bestimmten Allergenmenge, % = Prozentsatz positiver Reaktionen bezogen auf die applizierte Allergenmenge.

In Tabelle 14 werden Reaktionsorgan bzw. Reaktionsergebnis und applizierte Allergenmenge einander gegenübergestellt. Die obigen Fragen lassen sich in folgender Weise beantworten:

1. Für den Bereich von 0,6 - 0,8 ml, in dem ausreichend hohe Fallzahlen bestehen, ist bei ansteigender Allergenmenge eine leichte Zunahme positiver Reaktionsverläufe zu verzeichnen. Wird das gesamte Kollektiv in zwei Gruppen von 0,1 - 0,5 ml sowie von 0,6 - 0,9 ml unterteilt, so ergibt sich für die Gruppe bis 0,5 ml Allergenlösung eine Wahrscheinlichkeit von 52,7 %, für die Gruppe 0,6 - 0,9 ml eine Wahrscheinlichkeit von 43,2 % mit einem positiven Provokationstest zu reagieren.

2. Eine Einflußnahme der applizierten Allergenmenge auf das Reaktionsorgan besteht beim vorliegenden Patientengut nicht.

5.13 Der orale Provokationstest in seiner Beziehung zum Krankheitsbild

Nach einem oralen Provokationstest werden häufig Beschwerden angegeben, die im Einzelfall schwer zuzuordnen sind. Zum einen sind sie nicht sicher objektivierbar, zum anderen decken sie sich nicht mit dem klinischen Krankheitsbild. In der Tabelle 15 werden klinisch führendes Krankheitsbild und die nach einer Provokationstestung aufgetretenen Reaktionen am Erfolgsorgan gegenübergestellt. Es sollen folgende Fragen beantwortet werden:

1. Sind die Symptome von klinischem Bild und Provokationstest identisch?
2. Treten am Resorptionsort - in diesem Fall der Magen-Darm-Trakt - vermehrt Krankheitszeichen auf?
3. Treten unabhängig von der Art des Krankheitsbildes und unabhängig vom Resorptionsort andere Symptome vermehrt auf?

TABELLE 15:
FÜHRENDES KLINISCHES KRANKHEITSBILD UND REAKTION AM ERFOLGSORGAN

klinisches Krankheitsbild	Reaktionen am Erfolgsorgan						
	Asthma	Conjunktivitis	Entero-colitis	Rhinitis	Urticaria	Sonstiges	
Asthma	122	1	13	15	44	15	210
Conjunktivitis		3	1	2	4	0	10
Entero-colitis		2	29	4	12	4	51
Rhinitis	17	2	13	65	17	7	121
Urticaria	2	1	7	10	198	21	239
Sonstiges	1		1	2	2	6	12
	142	9	64	98	277	53	643

Zur Beantwortung der ersten Frage werden aus Tabelle 15 übereinstimmende Beschwerden von klinischem Krankheitsbild und Provokationstest einander gegenübergestellt.

TABELLE 16:
ÜBEREINSTIMMENDE BESCHWERDEN VON KLINISCHEM KRANKHEITSBILD UND PROVOKATIONSTEST

	klinisches Krankheitsbild	Provokations-test	%
Asthma	210	122	62,8
Conjunktivitis	10	3	30,0
Entero-colitis	51	29	56,9
Rhinitis	121	65	53,7
Urticaria	239	198	82,8
Sonstiges	12	6	50,0
N	643	423	

Tabelle 16 läßt erkennen, daß der Provokationstest in 433 von 643 Fällen (65,8 %) das klinische Krankheitsbild imitiert. Die größte Übereinstimmung findet sich in der Gruppe Neurodermitis-Urticaria (82,8 %).

Zur Beantwortung der Fragen zwei und drei werden die Absolutzahlen der jeweiligen Beschwerdegruppen von Krankheitsbild und Provokationstest gegeneinander aufgeführt.

TABELLE 17:
ABSOLUTZAHLEN DER BESCHWERDEBILDER VON KRANKHEITSBILD UND PROVOKATIONSTEST

	klinisches Krankheitsbild	Provokations-test	%
Asthma	210	142	67,6
Conjunktivits	10	9	90,0
Entero-colitis	51	64	125,4
Rhinitis	121	98	80,9
Urticaria	239	277	125,9
Sonstiges	12	53	441,7
N	643	643	

Tabelle 17 vergleicht das zahlenmäßige Vorkommen der einzelnen Krankheitsbilder mit den entsprechenden Beschwerden der Provokationstests. Läßt man die Gruppen zwei und fünf wegen der geringen Fallzahlen außer acht, so erkennt man, daß beim oralen Provokationstest gehäuft Reaktionen am Resorptionsort - dem Magen-Darm-Trakt - auftreten. Darüberhinaus wird ersichtlich, daß die Haut ein bevorzugtes Reaktionsorgan zu sein scheint.

6 Diskussion

Basierend auf den eingangs dargelegten theoretischen Oberlegungen und ermutigt durch Veröffentlichungen von DE BEULE (9) und GREEN (35), wurde an der Asthmaklinik in Mönchengladbach der Diagnostik und Therapie von Nahrungsmittelallergien eine größere Aufmerksamkeit geschenkt.

Die Diagnostik nutritiver Allergien ist wegen der Vielfalt der in Frage kommenden Allergene und den diffusen, an verschiedenen Organen auftretenden Beschwerden eine undankbare Aufgabe. Häufig läßt schon die Anamnese im Stich. Eine Objektivierung des Kausalzusammenhangs von Allergenexposition und Organreaktion ist nur selten möglich.

Während inhalative, nasale und conjunktivale Provokationstests seit langem zur allergologischen Routineuntersuchung gehören, wird der orale Provokationstest mit kommerziellen Allergenextrakten erst seit acht Jahren routinemäßig durchgeführt. Dies gilt nicht für eigentliche Nahrungsmittelallergien, die allgemein mittels eines entsprechenden Expositionstests nachgewiesen werden (60).

Eine der wenigen Kliniken, die bei Erwachsenen routinemäßig orale Provokationstests mit Allergenextrakten durchführt, ist die Asthmaklinik der Kamillianer in Mönchengladbach. Hier wurden in der Zeit vom 27.7.1978 - 2.6.1980 5696 Patienten allergologisch untersucht. 282 (4,95 %) wurden im weiteren Verlauf der Diagnostik oral mit einem Allergenextrakt provoziert. 37,9 % waren Männer, 62,1 % waren Frauen. Die Altersverteilung reichte von 13 - 71 Jahre.

Von den 10976 durchgeführten Hauttests waren 2053 (18,7 %) positiv, wobei bis zu 30 Sensibilisierungen pro Patient vorkamen. Unter Berücksichtigung von Reaktionsstärke, klinischem Bild und Anamnese wurden in Anschluß 1454 orale Provokationstests mit 643 positiven Reaktionen und maximal 9 aktuellen Sensibilisierungen pro Patient durchgeführt.

Die Mehrzahl der Patienten litt unter einer Neurodermitis oder einem urticariellen Exanthem (120 Patienten oder 42,5 %). Die nicht dermalen Reaktionen betrafen vorwiegend die Atmungsorgane. Ekzemreaktionen "von innen her" kennt der Dermatologe bereits seits Anfang des Jahrhunderts. Im deutschen Sprachraum wiesen Fallbeschreibungen von BINDER (10) und CRONIN (23) auf unterschiedliche Reaktionsbilder und pathogenetische Vorstellungen hin. Im speziellen Fall kann die Frage, ob eine Ekzemreaktion ausschließlich als Immunphänomen aufzufassen ist oder ob sie auch als nicht allergische Reaktion im Sinne einer toxischen Dermatitis oder Unverträglichkeitsreaktion angesehen werden kann, nicht eindeutig beantwortet werden. Bei den immunologisch ausgelösten Reaktionen hat man typische zellvermittelte Reaktionen vom verzögerten Typ von solchen, die eine IgE vermittelte Sofortreaktion darstellen, zu unterscheiden. Während die erste Gruppe mittels eines Epicutantests nachgewiesen wird, muß für die zweite Gruppe der hier angegebene Weg eingeschlagen werden. Neben Nahrungsmitteln und Schimmelpilzen als auslösende Ursache des Ekzems (54, 59, 75) ist vor allem an Farbstoffe und Konservierungsmittel (Benzoate, Salizylate, Azofarbstoffe) zu denken, die ebenfalls in Nahrungsmitteln vorkommen. Eine konservierungsmittelfreie Kost, wie sie DE WECK (88) entwickelt hat, kann oft gleichzeitig Diagnostik und Therapie sein. Auch zahlreiche Arzneimittel und Metalle sind in der Lage, anaphylaktische oder anaphylaktoide Hauterscheinungen hervorzurufen.

Die Frage, ob bei einer allergischen Hauterkrankung eine nutritive oder inhalative Allergenresorption vorliegt, ist im Einzelfall oft schwer zu beantworten. Auch bei einer Inhalation werden etwa 70,0 % des Inhalts verschluckt. Außerdem gibt es Allergiker, bei denen der hämatogenen Steuung ihrer Allergene eine Resorption über den Respirationstrakt vorausgeht, z. B. bei einer saisonalen Neurodermitis in Kombination mit einer Pollinose. Diese Gruppe von Neurodermitikern ist für den Allergologen deshalb von besonderem Interesse, weil die Ergebnisse der Hyposensibilisierungsbehandlung, die bei der Neurodermitis eher schlecht sind, günstiger beurteilt werden.

Überrascht hat der niedrige Anteil von Patienten mit einer Magen-Darm-Erkrankung (17 Fälle). Es ist denkbar, daß bei einem kontinuierlichen Allergeneinstrom nur leichtere Beschwerden vorhanden sind, so daß sie vom Patienten nicht beachtet werden. Andere Symptome stehen klinisch im Vordergrund. Teilweise erfolgen Angaben auch unter der Rubrik Mehrfacherkrankungen. Für die Vorstellung spricht, daß nach gezielter Exposition häufiger Beschwerden am Magen-Darm-Trakt auftreten als aufgrund des klinischen Bildes hätte erwartet werden dürfen (64 Nennungen zu 51 Fällen mit einer Magen-Darm-Erkrankung). Diese Befunde stehen in Übereinklang mit Untersuchungen von WERNER, der akute von mehr protrahiert verlaufenden Krankheitsbildern unterscheidet (91). Für die tägliche Praxis muß daher in allen unklaren Fällen dem Expositionstest eine mehrtägige Allergenkarenz vorgeschaltet werden. Für das hier untersuchte Allergenspektrum bietet sich dieses Verfahren jedoch nicht immer an, da bei einer Schimmelpilzallergie allenfalls eine allergenarme Kost eingehalten werden kann. Soll der Patient allergenfrei ernährt werden, muß manchmal auf eine parenterale Ernährung oder Astronautenkost übergegangen werden.

Allergische Erkrankungen können sich an den verschiedensten Organen manifestieren. Die Ursache für diese unterschiedlichen "Prädilektionsstellen" ist nicht bekannt. Denkbar wäre ein Zusammenhang mit der Zahl aktueller Sensibilisierungen. Nach Meinung von FREIER et al. (33) und aufgrund der eigenen Ergebnisse scheint ein solcher Zusammenhang jedoch nicht zu bestehen. Im eigenen Krankengut wird eine Häufung bei 1 - 3 aktuellen Sensibilisierungen gefunden, höhere Zahlen sind die Ausnahme.

Dem Hauttest wird für den Nachweis einer nutritiven Allergie nur eine untergeordnete Rolle beigemessen (37, 77). Positive Reaktionen stellen keinen Beweis für die Aktualität eines Allergens dar. Umgekehrt wird bei negativem Befund auf der Haut die Aktualität nicht ausgeschlossen.

Im eigenen Patientengut führten von 1407 in Anlehnung an den Hauttest durchgeführten Provokationstests nur 629 (44,7 %) zu einer klinisch faßbaren Reaktion. Trotz fehlender Hautsensibilisierung kam es bei 47 zusätzlichen intestinalen Expositionen in 14 Fällen (29,8 %) zu einer positiven Reaktion, so daß der Hauttest in diesen Fällen falsch negativ war.

WERNER (89, 90) fand bei seinem Krankengut von Nahrungsmittelallergikern in 57,0 % negative Hautreaktionen. Während er bei den akuten Verlaufsformen meist auch positive Hauttests nachweisen konnte, gelang dies bei den chronischen Nahrungsmittelallergien erst nach einer 10 - 14tägigen Karenz. WERNER bezeichnet dies als katamnestische Hautreaktion. Im Gegensatz zur normalen Hautreaktion mißt er der katamnestischen Reaktion eine hohe Aussagekraft bei. Ausschlaggebend für das weitere Vorgehen bleibt jedoch der orale Provokationstest.

Nutritiv ausgelöste Allergien sind meist polyvalent. Dem resorptiven Darmepithel werden kontinuierlich eine Viel-

zahl allergener Substanzen angeboten. Kommt es bei einem zu Atopie neigenden Organismus zu einer Antigenresorption, so ist die Entwicklung von Mehrfachsensibilisierungen zu erwarten. Darüberhinaus führen Kreuzsensibilisierungen wie beispielsweise zwischen verschiedenen Penicillien zu weiteren Mehrfachsensibilisierungen.

Hypothetisch könnte durch ein erstes, immunologisch potentes Allergen der Weg für weitere Sensibilisierungen "gebahnt" werden. Dies wäre eine denkbare Erklärung für die klinische Feststellung, daß Schimmelpilze, die für die nutritive Allergie eine besondere Rolle zu spielen scheinen, oftmals eines sogenannten Schleppers bedürfen. Nur selten findet man daher isolierte Schimmelpilzallergien. In diesem Sinn ist auch die Beobachtung zu interpretieren, daß der Pilzsporengehalt der Luft keineswegs mit der Häufigkeit auftretender Schimmelpilzallergien korreliert.

Im eigenen Patientengut treten bei 46 getesteten Allergenen maximal 9 aktuelle Sensibilisierungen auf. Ein größerer Teil der Kranken hat jedoch nur auf ein oder zwei Allergene eindeutig reagiert. Das Verhältnis von negativem zu positivem Reaktionsausfall ist dabei unabhängig von der Zahl durchgeführter Expositionen. Des weiteren ist keine Einflußnahme auf das Manifestationsorgan durch die Zahl aktueller Sensibilisierungen festzustellen. Offenbar spielen hier andere Faktoren eine Rolle, die im Einzelnen bis heute noch nicht bekannt sind. Im Mittel stimmen klinisches Krankheitsbild und Reaktionsorgan in 65,8 % der Fälle überein. Inwieweit psychische Fehlbeurteilungen seitens der Patienten oder pseudoallergische Reaktionen für diese Diskrepanz verantwortlich sind, ist schwer zu entscheiden.

Pseudoallergische oder anaphylaktoide Reaktionen sind Ausdruck von Intoleranzerscheinungen, wie sie nach Genuß von Lebensmittelfarbstoffen, Konservierungsmitteln oder verschiedenen Medikamenten (Salicylsäure, Paracetamol, Indometacin) auftreten können. Das Spektrum möglicher Reaktionen reicht von urticariellen Erscheinungen über rhinitische Symptome bis zu Asthma, Darmkrämpfen oder Schocksymptomen. Da die Tests bei unseren Patienten nicht mit nativen Lebensmitteln, sondern mit kommerziellen Allergenextrakten durchgeführt worden sind, dürften solche toxischen Reaktionen wohl auszuschließen sein, es sei denn, die verwendeten Extrakte bzw. Allergene oder Allergenträger wären selbst für diese anaphylaktoiden Erscheinungen verantwortlich.

Es wäre denkbar, daß ein Zusammenhang zwischen der Wahl des Manifestationsorgans und dem Sensibilisierungsgrad bzw. der zugeführten Allergenmenge besteht. Jedem Organ wäre dann eine eigene immunologische Schwelle eigen, bei deren Oberschreiten allergische Erscheinungen an diesem Organ aufträten. In diesem Krankengut läßt sich ein solcher Zusammenhang jedoch nicht feststellen. Eine feste Beziehung einer bestimmten Allergenmenge zu einem Manifestationsorgan existiert nicht. In dem Bereich ausreichend hoher Fallzahlen ist mit steigender Allergenmenge (0,6 - 0,8 ml) tendenziell eine Zunahme aktueller Sensibilisierungen zu verzeichnen. In Abhängigkeit vom klinischen Sensibilisierungsgrad sollte die zu applizierende Allergenmenge daher nicht zu gering gewählt werden. Möglicherweise besitzt der Organismus im Gegensatz zum einzelnen Organ eine Art immunologischer Schwelle, bei deren Unterschreiten eine allergische Diathese übersehen werden kann.

Die verschiedenen Allergene besitzen eine unterschiedliche allergene Potenz. Pollen und Tierhaare gelten als sehr potente Allergene, während den Schimmelpilzen eher

eine schwache sensibilisierende Wirkung zugesprochen wird (55). Wird der Ausfall der eigenen Provokationstests im Hinblick auf das getestete Allergen untersucht, so wird erkenntlich, daß diese Verhältnisse nicht auf den oralen Provokationstest übertragbar sind. Möglicherweise spielt die Tatsache eine Rolle, daß ein selektioniertes Krankengut untersucht wurde. Die vergleichsweise hohe Zahl von durchgeführten Schimmelpilztests dürfte hierin eine Mitursache haben. Andererseits zeigt der hohe Prozentsatz positiver Schimmelpilzreaktionen im Vergleich zu den klassischen Allergenen eine vergleichbare allergene Potenz an. Dies steht in deutlichem Widerspruch zu Untersuchungen von KERSTEN (55), der nur bei 10 % seiner Allergiker positive Hautreaktionen auf Schimmelpilze fand, wovon im inhalativen Provokationstest im Mittel 35,6 % positiv ausfielen.

Das unterschiedliche Abschneiden von Schimmelpilzen und klassischen Allergenen bei inhalativ und nutritiv ausgelösten Allergien ist nicht durch ein unterschiedliches Allergenangebot zu erklären, enthält doch das Aeroplankton in der Regel zahlenmäßig sehr viel mehr Schimmelpilze als beispielsweise Pollen, auch wenn die Pollen durch ihre Größe einen mengenmäßig gleichgroßen Raum einnehmen.

Zahlreiche Fragen zur nutritiven Allergie sind noch ungeklärt. Ein Großteil des derzeitigen Wissens stützt sich auf Empirie. Wird ein Neurodermitiker nach einer schimmelpilzarmen Kost beschwerdefrei und treten die Symptome nach Allergenexpositioen erneut auf, so ist die Diagnose einer Schimmelpilzallergie empirisch gestellt. Die allergologisch immunologischen Hintergründe werden in ihrer Komplexizität bis heute nicht erfaßt.

In der vorliegenden Arbeit wurden einige Fragen zur Problematik von Nahrungsmittelallergien angeschnitten. Vieles konnte wegen der geringen Fallzahlen nicht erschöpfend

beantwortet werden, und meist wurden nur Tendenzen aufgezeigt. Es konnte jedoch deutlich gemacht werden, daß der orale Provokationstest mit kommerziellen Allergenextrakten zu einer klinisch faßbaren und reproduzierbaren Antwort am Reaktionsorgan führt. Dies läßt sich nur verstehen, wenn die betreffenden Allergene in bezug auf ihre biologische Potenz in toto resorbiert werden, was gleichzeitig ein Beweis für die enterale Resorption großmolekularer Substanzen schlechthin ist. Prozentzahlen von positiven Tests liegen in vergleichbaren Größenbereichen wie für nasale und inhalative Provokationstests (55). Damit behauptet der orale Provokationstest im Rahmen der allergologischen Testung seinen eigenen festen Stellenwert.

7 ZUSAMMENFASSUNG

Allergische Krankheitsbilder werden durch Nachweis der auslösenden Allergene im Provokationstest bewiesen. In ausgesuchten Fällen, auf die im Text näher eingegangen wurde, muß neben der gängigen conjunktativen, nasalen und inhalativen Applikation auch der orale Provokationstest angewandt werden. Besondere Problemstellungen und praktische Durchführung werden erläutert.

Die Auswertung von 5696 allergischen Testbögen und Patientendaten einer Allergieklinik ergab, daß 4,95 % der Untersuchten oral mit einem Allergenextrakt provoziert worden sind. Das Testspektrum umfaßte neben den herkömmlichen Allergenen wie Pollen, Tierhaare, Hausstaub und Hausstaubmilbe vor allem eine große Anzahl verschiedener Schimmelpilzallergene. Bei der Zusammenstellung der verschiedenen klinischen Beschwerdebilder fand sich überraschenderweise nur eine kleine Gruppe von Patienten mit einer Magen-Darm-Erkrankung, hingegen klagten 42,5 % über allergische Hauterkrankungen. Die Frage, warum gleiche Allergene bei verschiedenen Menschen unterschiedliche Krankheitsbilder auslösen, ist bis heute nicht geklärt. Denkbar wäre ein Einfluß über die Zahl der aktuellen Allergene. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen anderer Autoren ließ sich ein solcher Zusammenhang jedoch nicht nachweisen. In der vorliegenden Arbeit konnte bestätigt werden, daß dem Hauttest im Rahmen der Allergiediagnostik nur eine richtungsgebende Bedeutung zukommt. Nur 44,7 % der positiven Hautreaktionen führten im Provokationstest zu einer klinisch faßbaren Reaktion, andererseits fiel der Hauttest in 29,8 % falsch negativ aus. Unsicherheit bei der Beurteilung eines Provokationstests kann dann auftreten, wenn klinisches Krankheitsbild und Reaktionsorgan nicht übereinstimmen. In der vorliegenden Untersuchung ist dies in 34,2 % der Fall. Mögliche Ursachen für diese Diskrepanz wurden diskutiert.

In einem weiteren Abschnitt wird der Einfluß der applizierten Allergenmenge auf den Ausfall der Reaktion untersucht. Tendenziell läßt sich eine "immunologische Schwelle" erkennen, bei deren Unterschreiten nicht mehr mit einer immunologischen Antwort zu rechnen ist.

Verschiedenen Allergenen wird eine unterschiedliche allergene Potenz beigemessen. Schimmelpilzen spricht man bei der Auslösung von Inhalationsallergien nur eine untergeordnete Rolle zu. Für die Auslösung nutritiver Allergien konnten solche Unterschiede nicht bestätigt werden. Auf mögliche Ursachen wird im Text eingegangen.

Es wurde gezeigt, daß der orale Provokationstest eine sinnvolle Bereicherung der Allergiediagnostik darstellt. Richtig eingesetzt und durchgeführt, bringt er den anderen Provokationstests durchaus vergleichbare Ergebnisse.

8 LITERATURVERZEICHNIS

1 ABDERHALDEN, E./LONDON, E. S.: Weiterer Beitrag zur Frage nach dem Ab- und Aufbau der Proteine im tierischen Organismus.
Hoppe Seylers Z. Physiol. Chem. 65, 251 - 255, 1910

2 AINSWORTH, G. G./SUSSMANN, A. S.: The fungi.
Academic Press New York Vol. 1 1965

3 ANDRE, C./LAMBERT, R./BAZIN, H./HEREMANS, J. F.: Interference of oral immunization with the intestinal absorption of heterologous albumin.
Eur. J. Immunol. 4, 701 - 704, 1974

4 BAUER, J.: Über den Nachweis der präzipitablen Substanz in der Kuhmilch im Blut atrophischer Säuglinge.
Berl. klin. Wschr. 43, 711 - 712, 1906

5 BAZIN, H./PLATTEAU, B.: Production of circulating reaginic (IgE) antibodies by oral administration of ovalbumin to rats.
Immunology 30, 679 - 684, 1976

6 BERRENS, L.: Digestion of atopic allergens with trypsin, a-chymotrypsin and pancreatic kallicrein, and influence of the allergens upon the proteolytic and esterolytic activity of these enzymes.
Immunchemistry Pergamon Press Vol. 5, 585 - 605, 1968

7 BERRENS, L.: Allergene und Allergie.
In: Das Medizinische Prisma 5,
C. H. Boehringer Sohn, Ingelheim am Rhein 1974

8 BERRENS, L./KERSTEN, W.: Das Atopiesyndrom.
Literatur bei der Fa. hal: hal alert in allergy 125/079-131/085

9 DE BEULE, R.: Sublinguale Provokationsproben.
Allergol., Immunpath. Supp. 1, 89 - 90, 1979

10 BINDER, E.: Über das hämatogene Kontaktekzem.
Arch. Derm. 198, 1 - 23, 1954

11 BRUNNER, M./WALZER, M.: Absorption of undigested proteins in human beings. The absorption of unaltered fish proteins in adults.
Arch. intern. Med. 42, 172 - 182, 1928

12 CAJORI, F. A.: The enzyme activity of dog's intestinal juice and its relation to intestinal digestion.
Am. J. Physiol. 104, 659 - 668, 1933

13 CASPARY, W. F.: Resorption von Kohlehydraten und Proteinen im Dünndarm unter normalen und krankhaften Bedingungen.
In: Gastroenterologie und Stoffwechsel Bd. 7, Thieme Verlag Stuttgart 1975

14 CATHCART, E. P./LEATHES, J. B.: On the absorption of proteins from the intestine.
J. Physiol. 33, 462 - 475, 1905/06

15 CHAPMAN-ANDRESEN, C.: Measurement of material uptake by cells: Pinocytosis.
Z. f. Ernährungswissenschaft 18, 277 - 302, 1964

16 CHRISTIAN, H./RIEGER, L./ROTHBERG, R. M.: Development of the capacity to produce specific antibody to an ingested food antigen in the premature infant.
J. Pediat. 87, 515 - 518, 1975

17 CLASEN, J./WOTHRICH, B.: Neuere Ergebnisse der peroralen Hyposensibilisierung beim kindlichen Asthma bronchiale.
Mschr. Kinderheilk. 124, 248, 1976

18 COCA, A. F.: Der Pulstest.
Hyperion, Freiburg i. Br. 1958

19 COHEN, S. H.: Acute allergic reaction after composite pollen ingestion.
J. Allergy Clin. Immunol. 64, 270 - 274, 1979

20 COHNHEIM, O.: Die Umwandlung des Eiweiß durch die Darmwand.
Hoppe Seylers Z. Physiol. Chem. 33, 451ff., 1901

21 COHNHEIM, O.: Die Wirkung vollständig abgebauter Nahrung auf den Verdauungskanal.
Hoppe Seylers Z. Physiol. Chem. 84, 419 - 424, 1913

22 CRANE, R. K. (Hrsg.)/GUYTON, A. C.: Gastrointestinal. Physiology III. International review of physiology. University Park Press Vol. 19, 1979

23 CRONIN, E.: Ekzematöse Reaktionen bei innerlicher Aufnahme von Kontaktallergenen.
Hautarzt 26, 68 - 71, 1975

24 DAVID, M. F.: Prevention of homocytotropic antibody formation and anaphylactic sensitization by prefeeding antigen.
J. Allergy Clin. Immunol. 60, 180 - 187, 1977

25 DAVID, M. F.: Introduction of hyporesponsiviness to particulate antigen by feeding: The sequenze of immunologic response to fed antigen.
J. Allergy Clin. Immunol. 64, 164 - 172, 1979

26 DIXON, F. S./KUNKEL, H. G.: Advances in immunology. Academic Press New York and London Vol. 15, 1972

27 EBERHARD, R. F.: Untersuchungen über den Obergang fester Moleküle in das Blut. I Versuche über den Obergang fester Stoffe von Darm und Haut in die Säftemasse des Körpers.
Z. rat. Med. (neue Folge) 1, 406 - 415, 1851

28 EMEIS, C. C.: Schimmelpilze als mögliche Nahrungsmittelallergene.
Institut für Mikrobiologie der RWTH-Aachen 1981 (nicht veröffentlicht)

29 FERGUSON, A./JARRETT, E. E. E.: Hypersensitivity reactions in the small intestine. I Thymus dependence of experimental partial villous atrophy.
Gutt 16, 114 - 117, 1975

30 FILIPP, G./BOROS, B. V.: The induction of immunological tolerance by antigen feeding. The effect of thymectomie on orally induced tollerance.
J. Allergy 39, 167 - 170, 1967

31 FISHER, R. B.: Protein metabolism.
Methuen, London 1954

32 FREEMANN, J.: Discussion on paroxysmal rhinorrhoea.
Proc. Roy. Soc. Med. Sect. Laryng. 18, 29 - 35, 1925

33 FREIER, S./KLETTER, B./GERY, J./LEBENTHAL, E./GEIFMAN, M.: Intolerance to milk protein.
J. Pediat. 75, 623 - 631, 1969

34 GRANT, E. C. G.: Food allergies and migraine.
Lancet 5, 966 - 969, 1979

35 GREEN, M.: Sublingual provokating testing for foods and food-drugs.
Ann. Allergy 33, 274 - 281, 1974

36 GRUSKAY, F. L./COOKE, R. E.: The gastrointestinal absorption of unaltered protein in normal infants recovering from diarrhea.
J. Pediat. 16, 763 - 769, 1955

37 HAFTER, E.: Diagnostische Methoden der Magendarmallergie.
In: Allergie- und Immunitätsforschung I, 215 - 222
9. Kongreß, Bad Lippspringe, Oktober 1963
F. K. Schattauer-Verlag Stuttgart 1965

38 HANSEN, K.: Allergie des Digestionstraktus.
In: 1. Int. Allergiekongress, 909 - 916
Karger Basel 1952

39 HANSEN, K.: Über die Resorption von unabgebautem Eiweiß im Dünndarm.
45. Tagung Nordwestdtsch. Ges. inn. Med., Göttingen 1955
Hansisches Verlagskontor, Lübeck 1955

40 HANSEN, K.: The rate of absorption of food allergens proved by the method of Prausnitz and KÜster.
Int. Arch. Allergy 6, 336 - 360, 1955

41 HANSEN, K./WERNER, M. (Hrsg.): Lehrbuch der klin. Allergie.
Thieme Verlag Stuttgart 1967

42 HEINER, D. C./SCARS, J. W.: Chronic respiratory disease associated with multiple circulating precipitins to cow's milk.
J. Dis. Child. 100, 500 - 501, 1960

43 HEMMINGS, W. A.: Antigen absorption by the Gut. 37 - 47
MTP Press Ltd., Lancaster 1978

44 HERBST, G.: Das Lymphgefäß und seine Verrichtung.
Göttingen 1844

45 HEYER, N.: Perorale Karenz- und Expositionsproben zur Diagnose und Therapie des Asthma bronchiale.
Medizinische Dissertation, Bonn 1953

46 HEYER, N.: Orale Allergenprovokation in der Praxis.
Allergologie 3, 326 - 331, 1980

47 HIRSCH, R.: Ober das Vorkommen von Stärkekörnern im Blut und im Urin.
Z. exp. Path. Ther. 3, 390, 1906

48 HOLTER, H.: Pinocytosis.
Z. f. Ernährungsw. 18, 481 - 504, 1959

49 JARRETT, E. E. E.: Rat IgE production. II. Primary and booster reaginic antibody responses following intradermal or oral immunization.
Immunology 30, 671 - 677, 1976

50 JARRETT, E. E. E.: Activation of IgE regulatory mechanism by transmucosal absorption of antigen.
Lancet 30, 223 - 225, 1977

51 JORDE, W./LINSKENS, H. F.: Zur Persorption von Pollen und Sporen durch die intakte Darmschleimhaut.
Acta allerg. 29, 165 - 175, 1974

52 JORDE, W.: Orale Hyposensibilisierung.
Monatsschrift Kinderheilk. 130, 473 - 474, 1982

53 JORDE, W.: Probleme der oralen Desensibilisierung.
Ther. Woche 29, 3680 - 3689, 1979

54 JORDE, W.: Ökologische Hinweise zur Diagnostik von Schimmelpilzallergien.
Allergologie 2, 214 - 217, 1979

55 KERSTEN, W./HOEK, G. T.: Schimmelpilzallergien.
Wiener med. Wschr. 130, 275 - 282, 1980

56 LANG, K.: Denaturierung der Nahrungsproteine und Zerstörung von Aminosäuren durch die thermische Behandlung von Lebensmitteln.
In: Veränderung der Nahrung durch ind. und haushaltsm. Verarbeitung.
Dr. Dietrich Steinkopff-Verlag Darmstadt 5, 60 - 80, 1960

57 MANEWAL , Ch.: Häufigkeit von Organmanifestationen durch Milch, Milchprodukte und Hühnereiklar bei Nahrungsmittelallergien.
Diplomarbeit, Christian Albrecht Universität, Fakultät für Ernährungswissenschaft, Kiel 1978

58 MATTHEWS, D. M.: Protein absorption.
Bibl. Nutr. Dieta 22, 28 - 41, 1975

59 MITCHELL, J. C.: The skin and chemical additives to foods.
Arch. Derm. 104, 329 - 330, 1971

60 MUCH, Th./WÜTHRICH, B./TÜNDURY, T.: Zur Klinik, Diagnose und Therapie der Nahrungsmittelallergie.
Z. Hautkrankheiten 53, 141 - 149, 1978

61 PRAUSNITZ, C.: The passive transfer of allergy.
Int. Arch. Allergy 6, 260 - 269, 1955

62 RATNER, B./GRUEHL, H. L.: Passage of native proteins through the normal gastro-intestinal wall.
J. Clin. Invest. 13, 517 - 532, 1934

63 RODNING, C. B./WILSON, J. D./ERLANDSEN, S. L.: Immunglobulins within human small intestinal paneth cells.
Lancet 1, 984 - 987, 1976

64 ROESCH, A.: Spezifische Immuntolleranz, Bedeutung für die Allergie.
Monatsbericht Nov. 1978 (Fa. Boehringer Mannheim)

65 SAARINEN, U. M.: Prolonged breast-feeding as prophylaxis for atopic disease.
Lancet 2, 163 - 166, 1979

66 SHIBASAKI, M.: Allergenicity and lymphocyte stimulating property of rice protein.
J. Allergy Clin. Immunol. 64, 259 - 265, 1979

67 SCHADEWALDT, H.: Referat zur Geschichte der Magendarmallergie.
In: Allergie- und Immunitätsforschung I, 163 - 174
9. Kongreß, Bad Lippspringe, Oktober 1963
F. K. Schattauer-Verlag Stuttgart 1963

68 SCHADEWALDT, H.: Geschichte der Allergie III.
Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle München-Deisendorf 1979

69 SCHLEINZER, R.: Experimentelle Untersuchungen über die Physiopathologie allergischer Krankheiten.
Deutsches Arch. f. klin. Med. 199, 17 - 23, 1951

70 SEIFFERT, J.: Enerale Resorption großmolekularer Proteine bei Tieren und Menschen.
Z. f. Ernährungswissenschaft, Supp. 18
Dr. Dietrich Steinkopff Verlag Darmstadt 1976

71 STEIN, D.: The movement of molecules across cell membranes.
Academic Press New York and London 1967

72 SUSSMANN, H./DAVIDSON, A./WALZER, M.: Absorption of undigested proteins in human beings. The absorption of unaltered egg proteins in adults.
Arch. int. Med. 42, 409 - 415, 1928

73 THOMAS, H. C./PARROTT, D. M. V.: The induction of tolerance to a solubile protein antigen by oral administration.
Immunology 27, 631 - 638, 1974

74 TOUART, M. D.: Hay fever, desensitization by ingestion of pollen proteins.
N. Y. Med. J. 116, 199 - 202, 1922

75 TSCHAIKOWSKI, K. L./JORDE, W.: Bedeutung der Schimmelpilzallergien bei chron. rezidivierenden gastrointestinalen Erkrankungen.
Leber-Magen-Darm 8, 227 - 229, 1978

76 URBACH, E.: Klinik und Therapie der allergischen Krankheiten.
Verlag v. Wilhelm Mandrich, Wien 1935

77 URBACH, E./GOTTLIEB, P. M.: Allergy. 2. Aufl.,
New York 1949

78 VAZ, N. M.: Inhibition of homocytotropic antibody responses in adult inbred mice by previous feeding antigen.
J. Allergy Clin. Immunol. 60, 110 - 115, 1977

79 VERZAR, F./MAC DOUGALL, E. J.: Absorption from the intestine.
Longmans, London 1936

80 VOLKHEIMER, G.: Nachweis von Stärke im Organismus und im Harn nach oraler Stärkeeinnahme.
Dtsch. Gesundh. Wesen 15, 1298 - 1302, 1960

81 VOLKHEIMER, G.: Persorption.
In: Gastroenterologie und Stoffwechsel II
Thieme Verlag Stuttgart 1972

82 WAHN, U.: Orale Hyposensibilisierung von Nahrungsmittelallergien im Kindesalter.
pädiat. prax. 18, 83 - 87, 1977

83 WALKER, W. A./ISSELBACHER, K. J./BLOCH, K. J.: Intestinal uptake of macromolecules. Effect of oral immunization.
Science 177, 608 - 610, 1972

84 WALKER, W. A./ISSELBACHER, K. J./BLOCH, K. J.: Intestinal uptake of macromolecules. Effect of parenteral immunization.
J. Immunol. 111, 221 - 226, 1973

85 WALKER, W. A./ISSELBACHER, K. J./WU, M./BLOCH, K. J.: Intestinal uptake of macromolecules. III. Studies on the mechanism by which immunization interferes with antigen uptake.
J. Immunol. 115, 854 - 860, 1975

86 WALZER, M.: Studies in absorption of undigested proteins in human beings. I. A simple direct method of studying the absorption of undigested proteins.
J. Immunol. 14, 143 - 149, 1927

87 WARREN, S./SOMMERS, S. C.: Pathology of regional ileitis and ulcerative colitis.
J. Amer. med. Ass. 154, 189 - 193, 1954

88 DE WECK, A. L.: Bedeutung und Praxis der Desensibilisierung bei allerg. Erkrankungen.
Therapiewoche 28, 2546 - 2553, 1978

89 WERNER, M.: Die Bedeutung der Karenz in der Diagnostik allergischer Krankheiten und für den Nachweis des aktuellen Allergens.
Allergie und Asthma 3, 24 - 29, 1957

90 WERNER, M.: Klinische Manifestationen und Verlaufsformen allergischer Reaktionen am Magendarmkanal.
In: Allergie- und Immunitätsforschung I, 193 - 214, 9. Kongreß, Bad Lippspringe, Oktober 1963.
F. K. Schattauer-Verlag, Stuttgart 1965

91 WERNER, M.: Krankheiten infolge peroraler Allergieinvasion.
In: HANSEN, K./WERNER, M.: Lehrbuch der klin. Allergie, 6. Aufl.
Thieme Verlag Stuttgart 1967

92 WERNER, M.: Allergische Manifestationen vom Frühreaktionstyp am Magen und Dünndarm.
Allergol., Immunpath. Supp. 1, 79 - 89, 1979

93 WERNER, M.: Intestinale Provokationsproben.
Ther. Woche 29, 3641 - 3644, 1979

94 WORTMANN, F.: Behandlungsfolge bei oraler Hyposensibilisierung.
Atemwegs- und Lungenkrankheiten 4, 39 - 44, 1978

95 WORTMANN, F.: Orale Desensibilisierung.
Allergologie 2, 243 - 248, 1979

9 LEBENSLAUF

Michael SCHROERS,

geboren am 26.4.48 in Mönchengladbach als Sohn des Textilkaufmanns Heinz Schroers und Frau Anneliese, geb. Rusch

1967 Abitur am Stift. Hum. Gymnasium in Mönchengladbach

von Oktober 1967 bis zum Oktober 1968 Ableistung des Wehrdienstes, dabei Ausbildung zum Sanitätsgefreiten

ab Oktober 1968 Medizinstudium an der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln

Naturwissenschaftliche Vorprüfung im Oktober 1969

Ärztliche Vorprüfung im September 1971

Ärztliche Prüfung im Juli 1975

von September 1975 bis Februar 1976 Medizinalassistentenzeit am St. Antonius-Krankenhaus in Köln

von März 1976 bis August 1976 Medizinalassistentenzeit am Krankenhaus Nazareth in Erkelenz-Immerath

von September 1976 bis September 1979 Assistenzarzt auf der inneren Abteilung des Marienhospitals in Brühl

von Oktober 1979 bis März 1981 Weiterbildung zum Arzt für Allergologie am Asthmakrankenhaus der Kamillianer in Mönchengladbach

von April 1981 bis August 1982 Fortsetzung der internistischen Weiterbildung

seit dem 1.8.82 angestellt am Lungenkrankenhaus "Bethanien" in Solingen zum Erwerb der Teilgebietsbezeichnung Lungen- und Bronchialheilkunde

Oktober 1982 Anerkennung als Arzt für die Gebietsbezeichnung innere Medizin

Meinen herzlichen Dank möchte ich
Herrn Dr. med. W. Jorde
für die Arbeitsmöglichkeit an der
Asthmaklinik der Kammillianer in
Mönchengladbach aussprechen.

Herrn Prof. Dr. E. A. Stemmann
danke ich für die Oberlassung des Themas
und die freundliche Beratung bei der
Durchführung der Arbeit.

Herrn Prof. Dr. M. Twardy,
Herrn H.-C. Jongebloed und Frau G. Dahlke
sei für die Unterstützung bei der
statistischen Auswertung vielmals gedankt.